

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sepsis adalah adanya suatu infeksi (kemungkinan atau terbukti) bersama dengan manifestasi sistemik dari infeksi (Dellinger RP et al, 2012). Patofisiologi sepsis yang dianut sampai saat ini adalah adanya kondisi hiper-inflamasi yang terpicu oleh adanya infeksi yang mana akan merusak tubuh penderita (Guntur A, 2008). Walaupun dengan kemajuan ilmu kedokteran yang pesat para ahli telah dapat banyak mengungkap misteri dari sepsis, namun sepsis masih merupakan masalah dunia medis yang pelik. Pada tahun 2000 di Amerika Serikat, sepsis meningkat 9% setiap tahunnya, mengenai 240 orang tiap 100.000 penduduk. Sepsis menjadi penyebab kedua terbanyak penyebab admisi perawatan intensif non kegawatan kardiovaskular, 10-14% penyebab admisi ICU dari total dan merupakan penyebab kematian tertinggi kesepuluh di negara-negara maju, membunuh 200.000 orang di Amerika dan 37.000 orang di Inggris tiap tahunnya dengan tingkat mortalitas mencapai 28-50%. (van der Poll T dan Opal SM, 2008) Hal ini menjadikan penelitian-penelitian akan mekanisme patogenesis dan penemuan target-target terapi sepsis baru menjadi sangat penting.

Penelitian-penelitian baru mengungkapkan beberapa target terapi baru pada sepsis. Salah satunya melewati jalur aktivasi Inflammasome *NOD like receptor* (NLR). NLR adalah salah satu jenis dari *Pattern Recognition Receptor* (PRR). PRR adalah komponen utama dari sistem imun bawaan (*Innate*) yang mengenali sinyal-sinyal bahaya, seperti infeksi bakteri, dan kemudian memicu respon kekebalan tubuh. PRR mengenali pola-pola khusus dari mikroorganisme yang terdapat pada patogen yang disebut sebagai *Pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) seperti LPS, Peptidoglikan, Lipopeptida (komponen dari banyak patogen), Asam Lipoteikoik

(dinding sel bakteri gram positif), Flagelin (faktor mobilitas bakteri), dan DNA bakteri (Bianchi ME, 2007; Kawai T dan Akira S, 2010). PRR juga dapat mengenali sinyal bahaya endogen, yang disebut alarmins atau *Danger –associated molecular pattern* (DAMP), yang dilepaskan pada saat tubuh inang mengalami stres inflamasi (misalnya, luka bakar, trauma, dan nekrosis jaringan), yang kemudian memperingatkan sistem kekebalan tubuh terhadap bahaya yang akan datang (Kawai T, dan Akira S, 2011).

Beberapa PRR sitosilik di luar keluarga TLR telah ditemukan; Nod--like receptors (NLR), C-type lectins (CLR), dan RIG-I-like like receptors (RLR) (Palsson-McDermott et.al., 2009). NLR akhir-akhir ini menjadi suatu topik yang gencar diteliti dikarenakan kemampuannya dalam mengenali berbagai rangsangan PAMP dan DAMP yang kemudian akan membentuk suatu struktur yang disebut sebagai Inflammasome yang bertugas mengaktivasi sitokin inflamasi pro IL-1 $\beta$  dan pro IL-18 menjadi bentuk aktif IL-1 $\beta$  dan IL-18 melalui jalur Caspase-1 yang mana berujung pada terpicunya kaskade inflamasi. Aktivasi inflammasome NLR juga diketahui menyebabkan peningkatan produksi *High Mobility Group Box-1* (HMGB1) yang merupakan sitokin inflamasi pada fase lambat sepsis (Wen et al, 2013)

NLR berdasarkan letaknya yang berada di sitoplasma sel, bertugas untuk mengenali materi-materi PAMP atau DAMP yang masuk ke dalam sel. Ini termasuk DNA dan RNA virus, LPS yang berhasil masuk ke dalam sel, produksi sitokin pro-inflamasi endogen sel, komponen bakteri gram negatif yang masuk dalam sel via jalur sekretori bakteri tipe 3 dan tipe 4, dan sebagainya. PRR sitosilik ini dibagi menjadi dua golongan besar berdasarkan susunan N-terminalnya. NLRP yang mengandung domain Pyrin dan NLRC yang mengandung domain CARD. Dari kedua golongan besar tersebut, telah diidentifikasi beberapa NLR, akan tetapi yang sampai saat ini yang paling banyak dipelajari adalah NLRP-3 (Bournefield F, Hornung V, 2013).

NLR pada dasarnya akan mengaktifkan protein pro-Caspase 1 yang bertugas merubah bentuk inaktiv pro IL-1 $\beta$  dan pro IL-18 menjadi bentuk aktif IL-1 $\beta$  dan IL-18 yang dapat disekresikan keluar sel untuk mengamplifikasi reaksi inflamasi. NLR juga dapat menginduksi Pyroptosis di mana akan menyebabkan kematian sel dan terlepasnya berbagai mediator inflamasi. Dari beberapa NLR tersebut di atas, yang paling banyak dipelajari adalah NLRP3 dikarenakan keunikannya karena dapat distimulasi oleh berbagai macam DAMP dan PAMP atau bahkan disregulasi dari lingkungan intrasel seperti influks calsium dan efluks kalium (Bournefield F dan Hornung V, 2013, Wen et.al, 2013).

Chloroquin atau Hydroxy-chloroquin merupakan obat anti-malaria yang mempunyai efek anti-inflamasi dan telah digunakan sebagai agen DMARD. Chloroquine telah diketahui mampu menghambat produksi HMGB-1 pada mencit yang diinduksi oleh LPS. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa chloroquine dapat menghambat produksi TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1. Pada satu penelitian, produksi HMGB-1 dihambat produksinya terlepas dari aktivasi TLR4 yang merupakan PRR utama yang mengenali LPS di membran sel dan telah dikaitkan dengan penghambatan pembentukan inflammasome (Lamkanfi et.al., 2010).

Dikarenakan HMGB1 merupakan mediator fase lambat yang mana biasanya dikeluarkan setelah nekrosis sel, hal ini menimbulkan pertanyaan apakah efek anti-inflamasi Chloroquine berada pada penghambatan sistem inflammasome atau dikarenakan penghambatan kematian sel.

## **1.2. Rumusan Masalah**

- 1.2.1. Adakah pengaruh pemberian *Chloroquine* terhadap kadar IL-1 $\beta$  pada tikus yang diberu *Cecal Ligation and Puncture*?
- 1.2.2. Adakah pengaruh pemberian Chloroquine terhadap aktivasi Caspase-1 pada tikus model sepsis yang diinduksi Cecal Ligation and Puncture?

1.2.3. Adakah pengaruh pemberian *Chloroquine* terhadap *survival rate* pada tikus model sepsis yang diinduksi *Cecal Ligation and Puncture*?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *Chloroquine* pada kadar IL-1 $\beta$ , aktivasi Caspase-1 dan *survival rate* pada sepsis.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Membuktikan pengaruh *Chloroquine* pada kadar IL-1 $\beta$  pada tikus model sepsis.

1.3.2.2. Membuktikan pengaruh *Chloroquine* pada aktivasi Caspase-1 pada tikus model sepsis.

1.3.2.3. Membuktikan pengaruh *Chloroquine* pada *survival rate* pada tikus model sepsis.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan bukti tambahan pengaruh *Chloroquin* pada aktivitas sitokin pro-inflamasi IL-1  $\beta$  pada mencit model sepsis.

#### **1.4.2. Manfaat Terapan**

Mengetahui pengaruh pemberian *Chloroquine* pada tikus model sepsis yang mana dapat menjadi tambahan pengetahuan bagi penelitian mengungkap patogenesis sepsis dan dapat menjadi suatu potensi baru modalitas terapi pada sepsis.